



(特許庁)



昭和47年9月20日

特許庁長官殿

1. 発明の名称

新規な1,2,3,4-テトラヒドロフタラジン類の製造法

2. 発明者

住所 神奈川県川崎市多摩区三田2-7, 1-101  
氏名 気賀沢和雄 (ほか3名)

3. 特許出願人

住所 東京都世田谷区三丁目3番9号  
名称 グレラン製薬株式会社  
(代表者) 柳 沢

4. 添付書類の目録

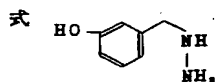
- (1) 願書 1通
- (2) 明細書 1通

明 細 書

1. 発明の名称

新規な1,2,3,4-テトラヒドロフタラジン類の製造法

2. 特許請求の範囲



で示される3-ヒドロキシベンジルヒドラジンと一般式R<sub>1</sub>COR<sub>2</sub>。(ただし式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は水素原子、低級アルキル基、アルアルキル基、アリール(aryl)基、およびアルケニル基を表わし、それらは同一であつても、異なつてもよい。また、R<sub>1</sub>とR<sub>2</sub>が結合していても良く、たとえばそれらは炭素環状化合物、および異項環状化合物で表わされる)で示されるカルボニル化合物を反応させることを特徴とする一般式

① 日本国特許庁

公開特許公報

① 特開昭 49-49977

④ 公開日 昭49.(1974)5.15

② 特願昭 47-93667

② 出願日 昭47.(1972)9.20

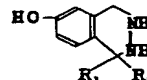
審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号

⑤ 日本分類

6679 44  
6724 44

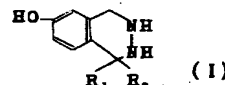
16 E466  
30 B4



(ただし式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は前記と同一)で示される新規な1,2,3,4-テトラヒドロフタラジン類の製造法

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式

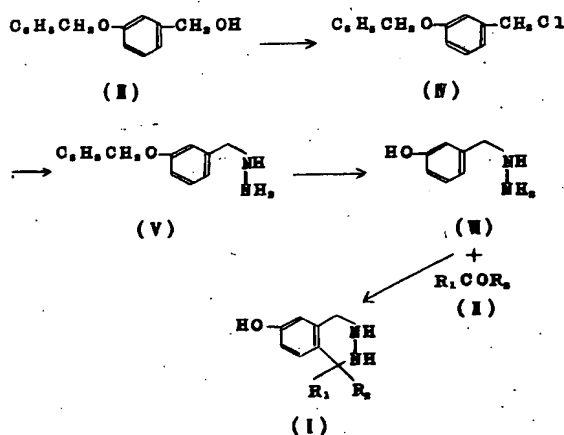


(ただし式中R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は水素原子、低級アルキル基、アルアルキル基、アリール(aryl)基およびアルケニル基を表わし、それらは同一であつても、異なつても良い。また、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>が結合していても良く、たとえばそれらは炭素環状化合物および異項環状化合物で表わされる)で表わされる新規な1,2,3,4-テトラヒドロフタジ

ン類の製造法に関する。

当該化合物のある種のもは、消炎、鎮痛、鎮痙、気管支拡張、血圧降下作用等を有するものもあり、従つて当該化合物類は医療上の価値を有する。

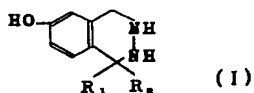
本発明方法で得られる化合物類 (I) は、文献未知で、その製造法は次の化学式によつて示される。



ビペリジン、ピロリジンなどがあげられる。

ベンジルヒドラジン類とカルボニル化合物によるテトラヒドロフタラジン類の製造法に関しては文献例は全くなく、本発明者らは種々鋭意研究した結果、3-ヒドロキシベンジルヒドラジンと一般式  $R_1COR_2$  ( $R_1$  および  $R_2$  は前記と同意義) で示されるカルボニル化合物を酸触媒の存在下反応させることにより、一工程で容易に文献未知の新規なテトラヒドロフタラジン類

一般式



(ただし  $R_1$  および  $R_2$  は前記と同意義) が得られることを見出し、従来の製造法では製造困難な 1-置換、1,1-ジ置換、1-スピロ、テトラヒドロフタラジン類が容易に得られることに成功し、本発明を完成するに至つた。

本発明の一般式 (I) で示されるテトラヒドロフタラジン類を製造するために必要な 3-ヒドロ

特開 昭49-49977 (2)

上記一般式中  $R_1$  および  $R_2$  で示される低級アルキル基は、炭素数 8 以下の直鎖又は分岐せる、あるいは環状のアルキル基を意味し、具体的にはたとえばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、第 2 級ブチル、第 3 級ブチル、イソブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、または n-ヘプチル、シクロプロピル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロプロピルメチル基などがあげられる。 $R_1$  および  $R_2$  で示される低級アルケニル基としては、具体的には、たとえばビニル、2,2-ジメチルビニル、1-プロベニル、アリル (allyl)、ジメチルアリール (dimethylallyl)、1-ペンチル、2-ペンチル基などが、アルアルキル基としては、たとえばベンジル、α-フェニルエチル、γ-フェニルエチル基などが、また炭素環状化合物になつた、いわゆるスピロ結合のものとしてはシクロペンタン、シクロヘキサンなどが、また異項環状化合物としては、たとえばビペリジン、γ-アルキルビペリジン、γ-ベンジル

キシベンジルヒドラジンの製造法は文献未知のため次の方法で合成した。すなわち、3-ベンジルオキシベンジルアルコールにハロゲン化剤たとえばチオニルクロリドを作用し、3-ベンジルオキシベンジルクロリドとした後、反応に関与しない溶媒、たとえばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、第 2 級ブタノール、第 3 級ブタノール等の適当な溶媒中、ヒドラジンヒドラートと反応させ、3-ベンジルオキシベンジルヒドラジンとした後、適当な脱ベンジル化剤、たとえば酸あるいは接触還元等で処理をすれば、容易に 3-ヒドロキシベンジルヒドラジンが得られる。酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の鉱酸、接触還元としてはパラジウム触媒、白金触媒、ラネーニッケル、ラネーコバルト等の金属触媒などがあげられる。

次にこのようにして得られた文献未知の 3-ヒドロキシベンジルヒドラジンと種々のカルボニル化合物を適当な溶媒中反応させることにより

目的とする新規な 1,2,3,4-テトラヒドロフタラジン類が得られるのであるが、この時の溶媒としてはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、第2級<sup>級</sup>ブタノール等の低級アルコール類、およびその含水溶液、その他反応に関与しないものならどのようなものでもよい。反応温度としては、一般に適宜の加熱下に行なわれる。加熱温度は物質によつて異なるが、室温から200℃程度が好ましい。反応時間は数分から20時間程度で完了する。本反応は、酸触媒が必要であるが、原料の3-ヒドロキシベンジルヒドラジンの塩類を用いた場合は、酸触媒を必ずしも必要としない。この様な酸触媒として、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などの鉱酸、あるいは酢酸、シユウ酸等の有機酸等である。次に使用するカルボニル類としては、一般式(I)で示されるように有機ケトン類あるいは有機アルデヒド類であり、具体的には有機ケトン類としては、アセトン、メチルエチルケトン、ジエ

チルケトン、ジプロピルケトン、アセトフェノン、プロピオフェノン、ベンゾフェノン等が環状ケトンにはシクロペンタノン、シクロヘキサノン等が、異項環状ケトン類としてはN-メチル-4-ピペリドン、N-ベンジル-4-ピペリドン、テトラヒドロ-4-ピロン、テトラヒドロ-4-チアピロン類等があげられる。有機アルデヒド類としては、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロピルアルデヒド、ベンズアルデヒド、3,4-ジメトキシベンズアルデヒド、4-ベンジロキシベンツアルデヒド等であるが、これら上記化合物だけに限定されるものではなく、有機カルボニル化合物であれば、大部分の化合物が本発明に適用できる。当該反応の目的物である一般式(I)で示される1,2,3,4-テトラヒドロフタラジン類は、公知の手段(たとえば液性変換、転溶、再結晶、クロマトグラフィー等)により採取することができる。ここに得られた目的化合物類は公知の手段を用いて塩類にすることができる。この時の塩類と

は、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等の鉱酸、および酢酸、プロピオン酸、安息香酸、リンゴ酸、マロン酸、フマル酸、マレイン酸、没食子酸、酪酸、吉草酸、サリチル酸等の薬理学的に許容される酸ならばいずれでもよい。

次に実施例にて本発明を説明するが、これらをもつて本発明は制限されるものではない。

#### 実施例1

3-ベンジルオキシベンジルクロリドの製法  
3-ベンジルオキシベンジルアルコール100gにチオニルクロリド100gを加え、1時間加熱還流する。反応後チオニルクロリドを留去し、残留物をクロロホルムに溶解した後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液で洗浄、水洗、無水硫酸ナトリウム乾燥後、クロロホルム留去して茶褐色油状物105g(96%)を得た。

核磁気共鳴スペクトル (四塩化炭素)

4.40 (2H 一重線  $-\text{CH}_2-\text{Cl}$ )  
4.91 (2H 一重線  $-\text{OCH}_2\text{ph}$ )

#### 実施例2

3-ベンジルオキシベンジルヒドラジンの製法

3-ベンジルオキシベンジルクロリド100gをヒドラジンヒドラート200g、ジオキサソラン200ml、およびエタノール50mlの混液に溶解し、10時間加熱還流し、反応後溶媒留去、残渣に10%塩酸水を加え析出する結晶をろ取、イソプロパノールより再結晶して融点143~145℃の無色針状晶93g(82%)を得た。

元素分析値  $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ON}_2\cdot\text{HCl}$

計算値 C, 63.51; H, 6.47; N, 10.58

実験値 C, 63.70; H, 6.15; N, 10.47

#### 実施例3

3-ヒドロキシベンジルヒドラジンの製法

3-ベンジルオキシベンジルヒドラジン、塩酸塩4gを濃塩酸15ml、およびエタノール20mlの混液に溶解し10時間加熱還流し、反応後溶媒留去、残留物に水20mlを加え、エーテルにて洗浄、水層を留去し、無色油状物190

g (720%) を得た。本品はイソプロパノールとエーテルの混液より再結晶し、融点 118℃ (分解) の無色針状晶を得た。

元素分析値  $C_{11}H_{15}ON_2 \cdot HCl$

計算値 C, 48.14; H, 6.35

実験値 C, 47.70; H, 6.53

#### 実施例 4

1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-

1,1-ジメチルフタラジンの製法

3-ヒドロキシベンジルヒドラジン塩酸塩

1.7g とアセトン 1g を塩酸ガス飽和のイソプロパノール 10ml に溶解し、10 時間加熱還流し、反応後溶媒留去、残渣に 28% アンモニア水を加え析出する結晶をろ取、エタノールより再結晶し融点 230℃ (分解) の無色プリズム晶 0.95g (55%) を得た。

元素分析値  $C_{11}H_{15}ON_2$

計算値 C, 67.38; H, 7.92; N, 15.72

実験値 C, 67.21; H, 8.10; N, 15.66

3-ヒドロキシベンジルヒドラジン<sup>塩酸塩</sup> 1.7g とメチルエチルケトン 10g を塩酸ガス飽和のイソプロパノール 10ml に溶解し、10 時間加熱還流、反応後室温に放置すれば結晶析出、ろ取、メタノールとエーテルの混液より再結晶すれば融点 240℃ 以上の無色針状晶 1.23g (収率 55%) が得られた。

元素分析値  $C_{11}H_{15}ON_2 \cdot HCl$

計算値 C, 57.76; H, 7.49; N, 12.25

実験値 C, 58.04; H, 7.66; N, 12.01

紫外線吸収スペクトル

$\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{Max}}$  280m ( $\log \epsilon$  3.18)

#### 実施例 7

1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-

1-スビロシクロヘキサノフタラジンの製法

3-ヒドロキシベンジルヒドラジン塩酸塩、

1.7g とシクロヘキサノン 10g を塩酸ガス飽和のイソプロパノール 10ml に溶解し 10 時間加熱還流、反応後溶媒留去、残渣に 28% ア

紫外線吸収スペクトル

$\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{Max}}$  280m ( $\log \epsilon$  3.24)

#### 実施例 5

1,1-ジエチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-

6-ヒドロキシフタラジンの製法

3-ヒドロキシベンジルヒドラジン塩酸塩 1.7

g とジエチルケトン 10g を塩酸ガス飽和のイソプロパノール 10ml に溶解し 10 時間加熱還流、反応後室温に放置すれば結晶が析出、ろ取、エタノールとエーテルの混液より再結晶すれば融点 240℃ 以上の無色針状晶 1.32g (56%) を得た。

元素分析値  $C_{18}H_{21}ON_2 \cdot HCl$

計算値 C, 59.37; H, 7.89; N, 11.54

実験値 C, 59.18; H, 8.13; N, 11.12

紫外線吸収スペクトル

$\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{Max}}$  280m ( $\log \epsilon$  3.27)

#### 実施例 6

1-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-

ヒドロキシ-1-メチルフタラジンの製法

ンモニア水を加え析出する結晶をろ取、結晶をメタノールに溶解し塩酸塩とし、メタノールとエーテルの混液より再結晶し、融点 240℃ 以上の無色針状晶 0.84g (収率 34%) を得た。

元素分析値  $C_{18}H_{21}ON_2 \cdot HCl$

計算値 C, 61.29; H, 7.52; N, 11.00

実験値 C, 61.45; H, 7.66; N, 10.90

紫外線吸収スペクトル

$\lambda_{\text{EtOH}}^{\text{Max}}$  280m ( $\log \epsilon$  3.13)

#### 実施例 8

1,2,3,4-テトラヒドロ-6-ヒドロキシ-

1-スビロ-4'- (1'-メチルピペリジノ)

-フタラジンの製法

3-ヒドロキシベンジルヒドラジン塩酸塩

1.7g と 1-メチル-4-ピペリドン 1.1g を塩酸ガス飽和のイソプロパノール 10ml に溶解し 10 時間加熱還流、反応後室温に放置すれば結晶析出、ろ取、イソプロパノールより再結晶すれば融点 245℃ (分解) の無色針状晶 1.44g (収率 48%) を得た。

特開 昭49-49977(5)

元素分析値  $C_{12}H_{11}ON_2 \cdot 2HCl$

計算値 C, 50.99; H, 4.91; N, 13.72

実験値 C, 50.54; H, 4.72; N, 13.92

紫外線吸収スペクトル

$\lambda_{\text{EtoH}}$  280 m ( $\log \epsilon$  3.13)  
 $\lambda_{\text{MeX}}$

5. 前記以外の発明者、特許出願人または代理人

(1) 発明者

住所 東京都調布市桑地3-1  
多摩川住宅は-11-501  
氏名 ヒロ 木 峯 治

住所 神奈川県川崎市高津区向ヶ丘神木  
218-1  
氏名 石 丸 晴 英

住所 東京都世田谷区新町2-29-26

氏名 瓜 生 恒 夫